



呼吸器ウイルス感染症の伝播・病原性に関する分子疫学および分子生物学的研究

著者	古瀬 祐気
雑誌名	東北医学雑誌
巻	128
号	2
ページ	147-151
発行年	2016-12
URL	http://hdl.handle.net/10097/00128680

—— 勾坂記念賞受賞記念講演 ——

平成 28 年 5 月 27 日 : 勝山館

呼吸器ウイルス感染症の伝播・病原性に関する 分子疫学および分子生物学的研究

東北大学大学院医学系研究科 微生物学分野

古 瀬 祐 気



略 歴

2010 年	東北大学大学院医学系研究科 博士課程修了 (MD-PhD コース)
2011 年	東北大学医学部医学科 卒業 (MD-PhD コース)
2011-2012 年	成田赤十字病院 初期臨床研修医
2012-2014 年	米国 DUKE 大学医療センター 博士研究員
2014 年-	東北大学大学院医学系研究科 微生物学分野 助教
現在に至る	

呼吸器ウイルス感染症の伝播・病原性に関する 分子疫学および分子生物学的研究

Molecular Epidemiology and Molecular Biology on Pathogenesis and Transmission of Respiratory Viruses

古 瀬 祐 気

東北大学大学院医学系研究科 微生物学分野

背 景

呼吸器感染症はいまなお人類の保健上の重要な課題であり、特に途上国の小児においては主要な死亡原因の1つである。起因病原体としてさまざまなウイルスが挙げられるが、ほとんどのウイルス感染症には特異的な治療法が存在しない。さらに、日本においてはインフルエンザなどさまざまな呼吸器感染症の流行が冬季にみられるが、多くの途上国が位置する熱帯地方においてはその流行・伝播の実態は明らかになっていない。

東北大学大学院医学系研究科では、文部科学省の新興・再興感染症研究拠点形成プログラム（J-GRID、現在は感染症研究国際展開戦略プログラムとしてAMEDが継承）の一環としてフィリピン共和国において多くの共同研究を行っている。この研究の一環として、呼吸器症状を呈して同国内のいくつかの医療機関を受診した小児患者より呼吸器検体を採集し、その解析を行っている^{1,2)}。近年の目覚ましい分子生物学的技術の発展により、臨床検体よりウイルスを分離することなく高感度に検出することが可能になってきている。また、検出されたウイルスの遺伝子情報を解読することによって感染の時間的・空間的広がりを解析、検討することも可能になってきた。

エンテロウイルス D68

エンテロウイルス D68 は、呼吸器感染症の原因ウイルスとして 1962 年にはじめて分離された。重症の下気道感染症を引き起こすこともあり、また稀ではあるがポリオ様の急性弛緩性麻痺を呈することもある。発見以降、世界各地から散発的な報告がなされていた

が、2014 年に北米で大規模なアウトブレイクが起こり、その後 2015 年にかけて世界中に流行が拡大した。

われわれがフィリピンで行っている呼吸器ウイルスサーベイランスにおいて、2012 年 9 月から 2014 年 2 月にかけて 3 つの医療機関で採集された全 1,854 件の咽頭ぬぐい液から RT-PCR 法によるエンテロウイルス D68 の検索を行ったところ、36 件の陽性検体が見出された（図 1）。特に 2013 年の 12 月に検出数が増加していた。研究の対象となった地域では、2013 年 11 月に台風 30 号（英名：Haiyan、現地名：Yolanda）による大きな被害があった。被災後の不衛生な環境などが、アウトブレイクの契機であったかもしれない。

また、検出されたウイルスの VP1 遺伝子の塩基配列を解析したところ、2013 年 10 月以降に検出されたウイルスは、それまでに検出されていたウイルスとは異なる遺伝子型グループに属することがわかった。ウイルスの VP1 タンパク質はウイルス抗原性の決定に関わっており、新しいグループに属するウイルスは VP1 タンパク質の中でもその抗原性の決定に大きく寄与していると思われる領域に 98A および 148V という特徴的なアミノ酸変異を有していた。興味深いことに、2014 年に北米で大流行を引き起こしたウイルスも 148V 変異を有しており、この変異が抗原性の変化や増殖能の亢進などウイルスにとって有利に働き、流行拡大につながった可能性が考えられた³⁾。

B 型インフルエンザウイルス

B 型インフルエンザウイルスは、A 型インフルエンザウイルスと同様に感染すると呼吸器症状を伴う熱性疾患を引き起こす。日本では、A 型インフルエンザと同時期あるいは若干遅れた時期に流行が起こることが

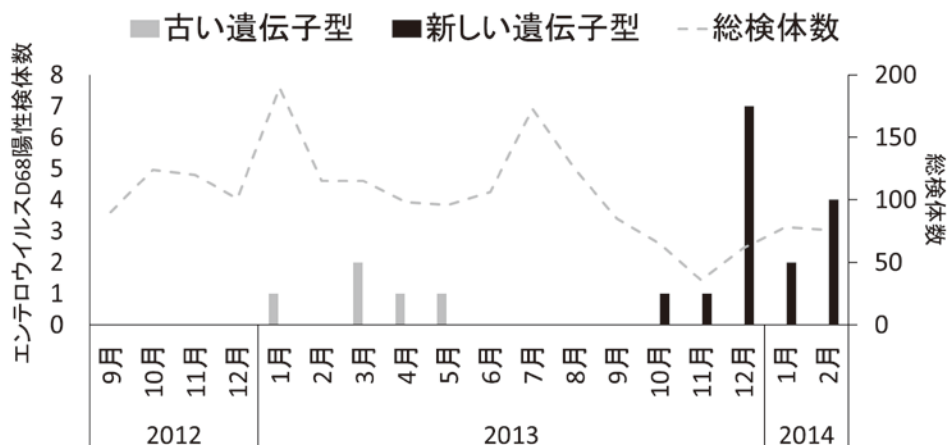


図1. フィリピンにおけるエンテロウイルス D68 陽性検体数の推移と遺伝子型

知られている。A 型インフルエンザウイルスは、進化によって抗原性が少しずつ変化することで集団免疫を逃れ、毎年の流行が起こる。遺伝的にほぼ同一の抗原変異株が世界中で同時期に流行を引き起こすことが知られているが、その進化過程のメカニズムとして、東南アジアなどの熱帯・亜熱帯地方など冬季のない環境において通年性の流行が起こり、その流行を通じて生じた抗原変異株が世界中へと波及していく伝播モデルが考えられている。しかしながら、同様の進化・伝播過程が B 型インフルエンザウイルスにおいても起こっているのかは明らかになっていない。

2010 年 1 月から 2013 年 12 月の間にフィリピンのレイト島にある医療機関を呼吸器症状を呈して受診した小児患者より得られた 2185 件の咽頭ぬぐい液を検査したところ、128 件から B 型インフルエンザウイルスが分離された。さらに、分離されたウイルスの HA 遺伝子の塩基配列を解読し系統解析を行った。その結果、2010 年に起こった流行は、遺伝的に単一のウイルスによるものではなく、中国・マレーシア・ベトナム・シンガポール・米国など他国で見つかったウイルスと近縁である複数のウイルス株によって引き起こされたものであることがわかった。2013 年に起こった流行でも同様に、遺伝的に離れた複数グループのウイルス株が検出された。2010 年・2013 年の流行はそれぞれ半年以上続く長いものであったが、これは特定のウイルス株が同地域で長期間循環していたのではなく、外部からの繰り返しのウイルス流入によって起こったものであることがわかった。一方で、2011 年 11 月から 2012 年 1 月の間に起こった短い流行は、遺伝的にほぼ同一のウイルス株によってもたらされている。

た。

図 2 では、ほかの国々で得られたウイルスの遺伝子型と本研究によってフィリピンで検出されたウイルスの遺伝子型 (Vic1-4, Yam1-2) の時系列的变化を比較した。Vic1 はフィリピンやベトナムにおいて 2011 年のはじめまで流行していたが、これらは中国や日本、オーストラリアなどでは早い時期に検出されなくなっていた。また、Vic4 はフィリピンやベトナムで 2013 年ごろにはじめて見つかったが、日本や米国では 2010 年の終わりごろからすでに流行していた。これらの結果を合わせて考えると、東南アジアで通年性の流行が起こりその中で生じた変異によって抗原性の変化した株が選択されその後世界中へと伝播していく、という A 型インフルエンザウイルスで提唱されている進化・伝播モデルは B 型インフルエンザウイルスには当てはまらない可能性が考えられた⁴⁾。

麻疹ウイルス

麻疹は、麻疹ウイルスによって引き起こされる発疹・発熱を特徴とするウイルス感染症である。有効なワクチンが開発されている現在においても、年間 10 万人以上の小児が麻疹によって命を落としている。麻疹ウイルスはいくつかの遺伝子型にわけることができ、麻疹の流行している地域では中国における H1 型やアフリカにおける B3 型など土着の遺伝子型が存在する。しかしながら国際化が進んだ現在、特に麻疹排除に成功した国々では土着の遺伝子型でないウイルスが見つかることも多い。そのため、遺伝子型を決定するだけではウイルスの起源を考察することが難しくなってきた。

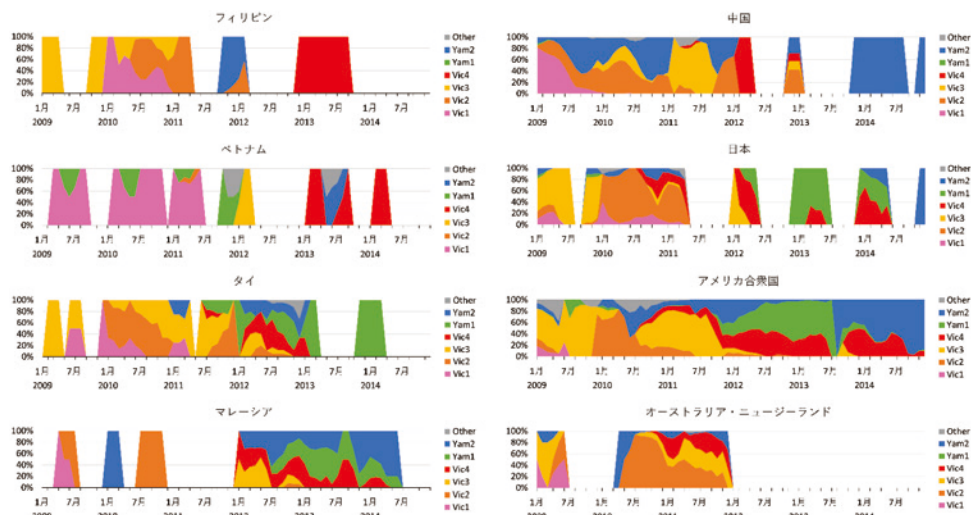


図2. B型インフルエンザウイルス遺伝子型の世界各国における推移

ている。

近年、系統地理学（Phylogeography）という研究手法が確立されつつあり、生物の遺伝子情報に地理的情報を加えることで、バイズ推定によって移動（伝播）の時期や方向性を検討することが可能になってきている。この手法を用いて、WHOのデータベースに登録されているすべての麻疹ウイルスの塩基配列を使い世界的なウイルス伝播について検討を行った。

7,496件の麻疹ウイルスの塩基配列、国、年のデータを入手し、これをもとに系統地理学的解析を行った。本論文では、日本を中心としたウイルス伝播について考察する。日本では麻疹の「輸出」・「輸入」ともに近隣地域である東アジアとの関係においてよく見られた。また、北米への「輸出」事例も多く、地理的には遠いものの人の往来が豊富であるために起こったのだと考えられる。さらに、「輸出」・「輸入」事例ともに1995年以降増加してきていることがわかった（図3）。国際化が進むことで麻疹の国際的伝播が増えてきているのかもしれない。また、麻疹排除が進む中で土着の遺伝子型をもつウイルスが姿を消しつつあるために、以前よりも「輸入」されたウイルスが検出されやすくなっている可能性もあるだろう。データベースに登録されているウイルスの塩基配列情報自体も年とともに増加してきており、サーベイランスの強化によって「輸出」・「輸入」事例が見つかりやすくなってきている側面もあると思われる。

日本では、以前は「輸出」事例が「輸入」事例より多かったものの、2011年に逆転が起こっている（図3）。

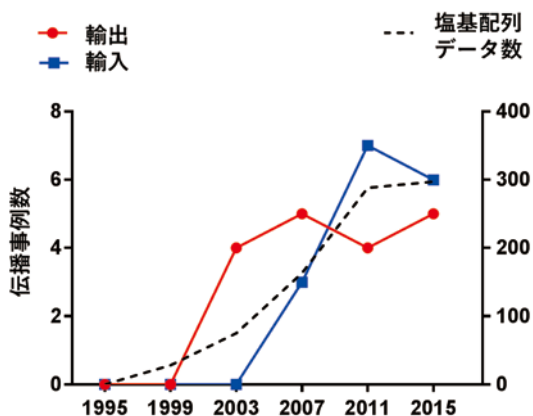


図3. 日本と他国との間でみられた麻疹ウイルス伝播事例数の推移

北米やヨーロッパの国々を中心にワクチン戦略の奏功した国で次々と麻疹の排除宣言がなされる中、かつて日本は麻疹の蔓延国として他国に麻疹を「輸出」していることが問題となっていた。2015年になり日本でも麻疹排除宣言が出されたが、本論文のデータも日本が麻疹「輸出」国としての性格を失いつつあることを示している。

おわりに

本稿では、臨床の現場から得られた検体からウイルスゲノムの塩基配列を解読することで、日本やフィリピンを中心としたウイルス伝播の実態を考察する研究

を紹介した。私はこのような研究のほかにも数理モデルによる理論的な研究や、分子生物学による実験的な研究を行っており、これからも多角的な観点からウイルス学研究を行っていきたい。最後に、日ごろよりご指導くださっている東北大学大学院医学系研究科微生物学分野 押谷仁教授、ならびに同研究科の多くの先生方に心より感謝申し上げます。

文 献

- 1) Otomaru, H., Kamigaki, T., Tamaki, R., et al. (2015) Influenza and Other Respiratory Viruses Detected by Influenza-Like Illness Surveillance in Leyte Island, the Philippines, 2010-2013. *PLoS One* [Internet], **10**(4), e0123755. Available from : <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0123755>
- 2) Suzuki, A., Lupisan, S., Furuse, Y., et al. (2012) Respiratory viruses from hospitalized children with severe pneumonia in the Philippines. *BMC Infect. Dis.* [Internet], **12**(1), 267. Available from : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23092190> 2012 Oct. 23 [cited 2012 Nov. 2]
- 3) Furuse, Y., Chaimongkol, N., Okamoto, M., et al. (2015) Molecular epidemiology of enterovirus D68 from 2013 to 2014 in Philippines. *J. Clin. Microbiol.*, **53**(3), 1015-1058.
- 4) Furuse, Y., Odagiri, T., Tamaki, R., et al. (2016) Local persistence and global dissemination play a significant role in the circulation of influenza B viruses in Leyte Island, Philippines. *Virology*, **492**, 21-24.